

1 Einleitung

1.1 Schmerz - Definition, Entstehung, Perzeption

„The International Association for the study of pain (IASP)“ definiert Schmerz folgendermaßen:
„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit den Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird (IASP 1979). Schmerz ist immer subjektiv (IASP 1994).“

In Anlehnung an die Definition der IASP ist Schmerz nach heutigem Verständnis:

- nicht notwendigerweise Folge einer Gewebeschädigung und eine Gewebeschädigung keine hinreichende Bedingung für eine Schmerzempfindung
- ein sensorisches und ein emotionales Ereignis
- eine subjektive Empfindung, wobei objektivierbare Läsionen fehlen können.

Bei Gewebsverletzungen gelangen intrazelluläre Substanzen in den Extrazellulärraum. Zu den von Fibroblasten, Neuronen und Immunzellen freigesetzten Substanzen zählen Mediatoren wie H^+ - und K^+ -Ionen, freie Radikale, Zytokine (Interleukin 1 und Interleukin 6) sowie die Transmitter Serotonin, Acetylcholin und Histamin [Dray A et al.1995]. Diese Substanzen führen zur Erregung von Nozizeptoren. Gleichzeitig kommt es bei einer traumatischen oder entzündlichen Gewebeschädigung zur Bildung von Kininen und Prostaglandinen, welche über die Bindung an B2- bzw. IP3-Rezeptoren die Nozizeptoren für andere Schmerzreize sensitivieren können. Nozizeptoren stellen die peripheren Rezeptoren nozizeptiver Neurone dar.

Aber nicht jede nozizeptive Aktivität führt auch zum Schmerz. Nach dem bio-psycho-sozialen Krankheitsmodell sind neben biologischen auch psychologische und soziale Faktoren an der Entstehung und Modulation des Schmerzes beteiligt [Engel GL et al. 1977]. Als psychologische Mediatoren können u.a. Faktoren wie Aufmerksamkeit, sekundärer Krankheitsgewinn, Bewältigungsmechanismen, Angst und Depressionen das Schmerzerleben beeinflussen. So zeigten Studien, dass 40-50% der Schmerzpatienten an Depressionen leiden. In sozialer Hinsicht spielen kulturelle und familiäre Einflüsse bei der Schmerzverarbeitung eine Rolle [Romano JM et al. 1985, Fernandez E et al. 1995].

Dementsprechend schwierig ist es, Schmerz zu quantifizieren, um eine objektive und vergleichbare Schmerzbeurteilung zu ermöglichen. Da im Schmerzwahrnehmungsvorgang kognitive, affektive, motorische und vegetative Komponenten differenziert werden können, ist für eine umfassende Beurteilung eine Messung dieser verschiedenen Dimensionen nötig. Zur

Einschätzung der kognitiven Schmerzkomponente hat sich die Anwendung von Skalen bewährt. Die drei gebräuchlichsten Skalen - visuelle Analogskala, numerische Skala und deskriptive Skala - zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität bezüglich der Schmerzintensitätsveränderung unter Therapie und eine hohe Korrelation ihrer Ergebnisse untereinander aus.

1.2 Opioidanalgetika

Opium (gr. ὄπιον Mohnsaft), der getrocknete Milchsaft aus den Kapseln des Schlafmohns (*Papaver somniferum*), enthält ca. 25 Alkaloide. Im Jahre 1805 isolierte der Apotheker Friedrich Wilhelm Sertürner das Alkaloid Morphin, das mit einem Gehalt von 12% der Trockenmasse den größten Anteil am Opium hat. Die Gewinnung vollsynthetischer Opioide gelang erstmalig 1939 mit der Herstellung von Pethidin.

Als Opiate definiert man die natürlichen, aus dem Opium extrahierten Alkaloide mit Morphinwirkung. Derivate, die halbsynthetisch oder vollsynthetisch hergestellt werden, bezeichnet man als Opioide. Morphin ist das am häufigsten angewandte Opiat weltweit [Andersen G et al. 2003]. Es ist Prototyp und Vergleichsstandard für alle Opioidanalgetika [Inturrisi CE et al. 2001]. Entsprechend des WHO-Stufenschemas wird es zur Therapie starker und stärkster akuter und chronischer Schmerzen angewandt. Typische in Deutschland eingesetzte schwache Opioide sind Tramadol und Tilidin/Naloxon [Zimmermann M et al. 2003].

1.3 Opiate in der Schmerztherapie

Die WHO-Stufentherapie stellt eine standardisierte, weltweit etablierte Methode zur Behandlung von Tumorschmerzen dar [World Health Organisation 1990]. Sie empfiehlt bei leichten bis mäßigen Schmerzen die orale Gabe von Nicht-Opioid-Analgetika (Stufe 1). Sollte trotz maximaler Dosierung keine ausreichende Analgesie erreicht werden, wird das Medikament der Stufe 1 mit einem niedrigpotenten Opioidanalgetikum verabreicht (Stufe 2). Bei weiterhin unzureichender Analgesie erfolgt entsprechend der 3. Stufe die Kombination mit einem starken Opioid. Morphin ist das Mittel der Wahl. Bei allen drei Stufen ist die Gabe von Ko-Analgetika entsprechend der Pathophysiologie des vorherrschenden Schmerztyps empfehlenswert [Deutsche Krebsgesellschaft 2002]. Adjuvantien werden zur Therapie bestimmter Nebenwirkungen hinzugezogen.

1.4 Morphin

Morphin vermittelt seine Wirkung über periphere und zentrale Rezeptoren. Es interagiert ausgesprochen stark mit dem μ -Rezeptor, weniger stark mit dem δ -Rezeptor und schwach mit dem κ -Rezeptor. Peripher wirkt Morphin an Opioidrezeptoren auf Nozise Sensoren. Es unterdrückt die spontane Depolarisierung von Nozise Sensoren in entzündeten Geweben [Kanjhan R et al. 1995]. Auf zentraler Ebene beeinflusst Morphin je nach Dosis und Rezeptortyp präsynaptisch die Freisetzung von Neurotransmittern und postsynaptisch die Polarisation der Zweitneuronenmembranen.

Nach oraler Applikation wird Morphin fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert [Brunk SF et al 1994, Lotsch J et al. 1999]. Es unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber. Die Bioverfügbarkeit ist niedrig (25%) und variabel [Andersen G al. 2003]. Die Wirkdauer beträgt 4-6 Stunden. Die hohe Ionisierung von Morphin hemmt seine Passage durch die Blut-Hirn-Schranke. Es wird in der Leber metabolisiert, wobei Morphin-3-Glucuronid (M3G) und Morphin-6-Glucuronid (M6G) die quantitativ und qualitativ wichtigsten Metabolite darstellen. Dabei konvertiert das Morphin zu 44-55% in M3G und zu 9-10% in M6G. Beide passieren die Blut-Hirn-Schranke.

M6G bindet an Opioidrezeptoren. In Tierstudien wurde gezeigt, dass M6G analgetisch stärker wirkt als Morphin. Resultate klinischer Studien bezüglich der analgetischen Potenz des M6G ergaben keinen einheitlichen Trend [Andersen G al. 2003].

M3G hat eine sehr niedrige Affinität zu Opioidrezeptoren und ist analgetisch unwirksam. Beide Metabolite werden vorwiegend renal eliminiert. Ein geringer Teil des Morphins wird über die Leber mit der Galle ausgeschieden und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

1.5 Tramadol

Tramadol ist ein schwächeres Analgetikum als Morphin. Es hat eine mäßige Affinität zum μ -Rezeptor und eine schwache Affinität zu den δ -und- κ -Opioidrezeptoren. Außerdem hemmt es den Serotonin-und-Noradrenalin-Reuptake [Raffa RB et al. 1992]. Es wirkt offenbar eher auf spinale als auf supraspinale Opioidrezeptoren.

Nach oraler Gabe wird Tramadol in allen Bereichen des Darmes, insbesondere in den oberen Darmabschnitten resorbiert und hat eine ausgezeichnete Bioverfügbarkeit. Nach hepatischer Inaktivierung des Wirkstoffes durch O-und-N-Demethylierung sowie Konjugation der O-Methylierungsprodukte erfolgt die renale Elimination.

1.6 Tilidin

Tilidin wird in Deutschland nur als Kombinationspräparat mit Naloxon vertrieben. Diese als Valoronprinzip bezeichnete Kombination bewirkt infolge des Naloxonanteils bei übermäßiger Dosissteigerung das Auftreten von Entzugssymptomen, womit ein Missbrauch verhindert werden soll. Tilidin/Naloxon ist ebenfalls schwächer wirksam als Morphin. Tilidin ist ein Prodrug und wird in der Leber in den analgetisch wirksamen Metabolit Nortilidin umgewandelt. Naloxon wird in der Leber abgebaut. Die Wirkdauer beträgt 12 Stunden [Zimmermann M et al. 2003]. Die systemische Verfügbarkeit beträgt nach oraler Tilidingabe 99%. Die Elimination erfolgt zu 90% renal.

1.7 Nebenwirkungen

Obwohl jedes Opioid ein gewisses Spektrum potentieller Nebenwirkungen aufweist, entwickelt jeder Patient sein individuelles Nebenwirkungsprofil [Christo PJ et al. 2003].

Eine der ernsthaftesten Nebenwirkungen der Opioidtherapie ist die Atemdepression [Inturrisi CE et al. 2002]. Da der Schmerzreiz ein wichtiges Atemstimulans ist, kommt es erfahrungsgemäß auch unter stärkster Opioidmedikation bei Schmerzpatienten nicht zu einer Hypoventilation.

Chronische Schmerzpatienten leiden unter einer hypnosedativen Wirkung der Opiode, die mit verminderter Aufmerksamkeit und vermehrter Schläfrigkeit einhergeht. Sedation tritt mit einer Häufigkeit von 20-60% auf und reicht je nach Wirkstoff und Dosierung von einer leichten Sedation bis zum Koma. Unabhängig von der Sedierung werden psychomotorische Einbußen und kognitive Dysfunktionen beschrieben.

Die Inzidenz opioidbedingter Nausea und Emesis liegt schätzungsweise bei 10-40% [Cherny NI 1996]. Verschiedene Mechanismen liegen dieser Nebenwirkung zugrunde, wobei ein emetischer Früheffekt von einem Späteffekt differenziert wird.

Mit einer Inzidenz von bis 50% ist die Obstipation die häufigste Nebenwirkung der Opioidtherapie [Fallon M et al. 1997, Inturrisi CE et al. 2002, Christo PJ 2003, Bates JJ et al. 2004]. Die gastrointestinale Motilitätshemmung wird über zentrale Mechanismen (vagale Stimulation) und Stimulation peripherer Rezeptoren, die im Bereich des Plexus myentericus Auerbachii nachgewiesen sind, vermittelt [Terenius L et al. 1973]. Die Folge ist eine erhöhte Aktivität der intestinalen Ringmuskulatur, eine Hemmung der Propulsion, des Ionentransportes und eine Reduktion der intestinalen Flüssigkeitssekretion.

Bei der Obstipation stellt sich keine Gewöhnung ein [Yuan CS et al. 2000]. Infolge einer Tonuszunahme der glatten Muskulatur im Bereich des Detrusor- und Blasenschließmuskels können Miktionsstörungen auftreten.

Die Inzidenz des Pruritus liegt bei oraler Opioidapplikation bei ungefähr 10%. Nach intrathekaler Anwendung kann sie auf 50% ansteigen [Ballantyne JC et al.1988].

Außerdem führen Opioide über Beeinflussung der autonomen Regulation zu den bekannten Symptomen Bradykardie, Hypotonie und Miosis.

1.8 Toleranz

Bei chronischer Opioidtherapie kann für alle Opioideffekte, ausgenommen Miosis und Obstipation, eine Toleranz auftreten. Eine an der Wirkung orientierte Dosisfindung kann zu extrem hohen Tagesdosen führen. Toleranzentwicklung ist ein adaptiver Prozess, bei dem es zu einer verminderten Anzahl von Rezeptoren (Down-Regulation) und einer reduzierten Empfindlichkeit (Desensibilisierung) der Rezeptoren kommt [Finn AK et al. 2001]. Vorherrschende Mechanismen dabei sind opioidinduzierte Aktivierungsprozesse (Phospholipase C, Proteinkinase C), die über den N-Methyl-D-Aspartatrezeptor eine Opioid- antagonistische Wirkung zur Folge haben [Freye E et al. 2003]. Darüber hinaus scheinen komplexe adaptative Vorgänge im Zentralnervensystem in die Entwicklung einer Toleranz involviert zu sein.

1.9 Opioidrezeptoren

Die Opioidrezeptoren sind Proteinkomplexe mit sieben transmembranären Domänen. Sie bestehen aus 400 Aminosäuren und zählen zur Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren. Bei Besetzung der Rezeptoren durch Liganden mit intrinsischer Aktivität erfolgt über inhibitorische G-Proteine eine Hemmung der Adenylatcyclase [Carter BD et al. 1993], was über eine Reihe weiterer Schritte zur Hemmung der synaptischen Übertragung führt. Die Nervenzelle spricht dadurch nicht mehr auf Reize an. Opioidrezeptoren sind in verschiedenen Bereichen des nozizeptiven Systems lokalisiert. Sie befinden sich auf den Nervenzellen des zentralen und des peripheren Nervensystems und haben insbesondere an Schaltstellen eine hohe Dichte. Durch ihre Position in unterschiedlichen Ebenen des schmerzleitenden Systems haben sie Einfluss auf die Leitung, Modulation und Empfindung des Schmerzes sowie auf dessen affektive und emotionale Bewertung.

1976 gelang der pharmakologische Nachweis mehrerer verschiedener Opiatrezeptoren [Martin WR et al. 1976]. Sie unterscheiden sich in Verteilung, Ligandenselektivität und

pharmakologischen Effekten. Durch Rezeptorbindungsstudien [Loh HH et al. 1990] und Klonierungsexperimente [Evans CJ et al. 1992, Chen Y et al. 1993, Uhl GR et al. 1994, Kieffer BL et al. 1994] konnte die Existenz von drei unterschiedlichen Opioidrezeptortypen bestätigt werden. Die als μ -, κ - und δ -Rezeptoren bezeichneten Typen haben eine 60- bis 70-prozentige Aminosäuresequenzhomologie.

1.10 Humanes μ -Opiatrezeptorgen (hMOR-Gen)

Die Entdeckung der DNA-Sequenz des μ -Rezeptors durch Expressions- und Klonierungsstudien gelang zu Beginn der 90er Jahre [Chen Y et al 1993, Wang JB et al 1994]. Das Gen des μ -Opiatrezeptors liegt auf dem Chromosom 6q24-q25 [Wang JB et al. 1994].

6968 Basenpaare sind bekannt. Es ist in 4 Exons und 3 Introns unterteilt. Weiterhin konnten Translations-Start-Codons sowie potentielle Bindungsstellen für Transkriptions- und Regulationsfaktoren identifiziert werden [Wendel B et al. 1998]. Eine Vielzahl von Splicevarianten des μ -Opiatrezeptorgens sind entdeckt worden. Diese Variationen führen zu funktionellen Unterschieden postulierter Subrezeptoren, was anhand einer unterschiedlichen [35 S]GTP γ S - Aktivierung verdeutlicht werden konnte [Pan YX et al. 2001, Bolan EA et al. 2004].

Durch Untersuchungen an Knock-out-Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass insbesondere innerhalb von Exon 1, Exon 2 und 3 die Sequenzen für die von Agonisten gesteuerte Aktivierung des G-Proteins enthalten sind [Mizoguchi H et al. 2003]. Eine wichtige, bislang noch ungeklärte Frage ist die Regulation der zellspezifischen bzw. gewebsspezifischen Expression des Opiatrezeptors [Wei LN et al. 2002].

1.11 Single-Nucleotid-Polymorphismen im Bereich des μ -Opiatrezeptorgens

Ungefähr 272 Single Nucleotid Polymorphismen (SNP) im Bereich des μ -Opiatrezeptorgens sind identifiziert worden. Die Mutationen wurden im Promotor, im kodierenden Bereich (cDNA) und in den Intronen nachgewiesen [Lotsch J et al 2005]. Einige Mutationen werden mit veränderten Rezeptorbindungseigenschaften und Rezeptorfunktionsweisen in Verbindung gebracht, was die interindividuellen Unterschiede der von Opioiden vermittelten Wirkungen erklären könnte [Bergen AW et al. 1997, Bond C et al. 1998, Mogil JS 1999, Hoehe MR et al. 2000]. Siehe Tabelle A1.

1.12 Auswirkungen der Mutation A118G

Einer der häufigsten SNPs ist ein Nucleotidaustausch im Codon 40 in der Position 118, wobei die Base Adenin durch Guanin ersetzt wird. Es resultiert ein Aminosäureaustausch von Asparagin durch Aspartat in Position 40, welche eine N-terminale extrazelluläre Glykolisierungsstelle darstellt [Bergen AW et al. 1997, Bond C et al. 1998]. In vielen Studien zeigen sich signifikant unterschiedliche Allelfrequenzen bezüglich der A118G-Mutation in verschiedenen ethnischen Gruppen [Bond C et al. 1998, Crowley JJ et al. 2003, Tan EC et al. 2003]. Bei Kaukasiern wird über eine Allelfrequenz von 10,5-32% berichtet.

Diese Mutation im hMOR-Gen ist eine der wenigen, für die es bereits Hinweise auf eine funktionelle Relevanz gibt. Eine mögliche höhere Affinität des mutierten Rezeptors für β -Endorphine und eine veränderte Funktionalität des mutierten Rezeptors wird in der Literatur kontrovers diskutiert [Bond C et al. 1998, Befort K et al. 2001, Miller GM et al. 2004].

Weiterhin wurde festgestellt, dass Opioidwirkungen und Nebenwirkungen bei Wildtypen und Mutationsträgern unterschiedlich stark ausgeprägt sind. In Studien mit gesunden Freiwilligen zeigte sich, dass unter den Trägern einer A118G-Mutation durch Morphin und dessen Metabolit M6G vermittelte Effekte wie Pupillenkonstriktion, Übelkeit und Erbrechen schwächer ausgeprägt waren als bei Wildtypenträgern [Lotsch J et al. 2002, Skarke C et al. 2004]. In einer klinischen Studie an 99 Tumorpatienten wurde festgestellt, dass homozygote Träger der A118G-Mutation signifikant höhere Dosierungen an Morphin und M6G benötigten als Heterozygote und Wildtypen [Klepstad P et al. 2004]. Weiterhin wurde in einer klinischen Studie nachgewiesen, dass Träger der A118G-Mutation nach einer Lithotrypsie höhere Dosierungen Alfentanil benötigten als Wildtypen [Caraco Y et al. 2001]. Zudem liegt ein Fallbericht vor, der beschreibt, dass 2 Tumorpatienten sehr unterschiedlich auf die Morphinmedikation ansprachen [Hirota T et al. 2003].

Die Mutation A118G führt zu einer Asp40-Variante, die bei Alkoholabhängigen mit einer reduzierten dopaminergen neuronalen Aktivität einhergeht. Dies führt zu einer Up-Regulation der Dopaminrezeptoren. Vom Hypothalamus ausgehend bewirken Dopamin wie auch Apomorphin über die Freisetzung von Somatoliberin einen Anstieg des Somatotropins im Blut. Vor diesem Hintergrund wurde in einer Studie festgestellt, dass bei alkoholabhängigen Mutationsträgern sieben Tage nach Alkoholentzug signifikant höhere Wachstumshormonspiegel durch Apomorphininjektion hervorgerufen wurden [Rommelspacher H et al. 2001].

Weiterhin wurde der Einfluß des SNP auf die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindennachse untersucht. Es zeigte sich nach Opioidrezeptorblockade durch Naloxon

bei den Mutationsträgern ein signifikant höherer Cortisolanstieg gegenüber den Wildtypen [Wand GS et al. 2002, Hernandez-Avila CA et al. 2003].

In vielen Studien wurde untersucht, ob eine signifikante Assoziation zwischen Genotyp und Phänotyp bezüglich Alkoholabhängigkeit besteht. Die Ergebnisse diesbezüglich sind nicht einheitlich [Town T et al. 1999, Rommelspacher H et al. 2001, Franke P et al. 2001, Schinka JA et al. 2002, Compton P et al. 2003, Crowley JJ et al. 2003, Kim SG et al. 2004]. Oslin DW et al. (2003) wiesen in einer Studie nach, dass alkoholabhängige Patienten, die homozygot bzw. heterozygot für die A118G-Mutation waren, nach einer Entzugsbehandlung mit Naltrexon eine deutlich geringere Rückfallrate hatten. Weiterhin uneinheitlich sind auch die Studienergebnisse bezüglich einer Assoziation zwischen der Mutation A118G und einer Heroinabhängigkeit [Szeto CY et al. 2001, Shi J et al. 2002].

In mehreren Studien wurde untersucht, ob es eine erhöhte Allelfrequenz der Mutation A118G bei Patienten mit neurologischen Krankheitsbildern gibt. Eine postulierte Assoziation zwischen der Mutation und idiopathischer Absenceepilepsie, wobei die Mutation die neuronale Erregbarkeit modulieren soll, konnte durch eine Fall-Kontrollstudie bestätigt werden [Wilkie H et al. 2002]. Die Resultate einer Studie, die eine verminderte Allelfrequenz der Mutation A118G bei japanischen Probanden mit Dyskinesia tarda zeigten [Ohmori O et al. 2001], konnten in einer Studie mit chinesischen Probanden nicht bestätigt werden [Tan EC et al. 2003]. Eine Studie an Patienten mit Angststörungen konnte keinen Zusammenhang finden [Jorm AF et al. 2002].

Eine Übersicht über die zum aktuellen Zeitpunkt veröffentlichten Studien über Auswirkungen der A118G-Mutation gibt die Tabelle 1.1.

1.13 Literaturübersicht: Auswirkungen der Mutation A118G

Tabelle 1.1 Auswirkungen der Mutation A118G

Auswirkungen der Mutation A118G		Referenzen
Rezeptorwirkung		
Dreifach erhöhte Bindungsaffinität von β -Endorphinen an mutierten Rezeptoren, ca. dreifach stärkere G-Protein gekoppelte Kaliumkanalaktivierung durch mutierte Rezeptoren, keine veränderte Bindungsaffinität anderer untersuchter Opioidpeptide und Alkaloide. Rezeptorbindungsstudien an AV 12 Zellen (= Zellen eines subkutanen Tumors des Hamsters).		[Bond C et al. 1998, Miller GM et al. 2004]
Keine signifikant veränderte Bindungsaffinität strukturell unterschiedlicher Opioiden (Morphin, Diprenorphin) und der wichtigsten endogenen Opioiden (β -Endorphin, [Met]enkephalin und Dynorphin (A) (<dreifach), keine signifikant verstärkte Funktionalität des Rezeptors gemessen als DAMGO-([d-Ala2, N-Me-Phe4, Gly5-ol]-enkephalin) stimulierte GTP γ S-(Guanosin-gamma-thiophosphat) Bindung. Experimente an COS-Zellen (= Zelllinie des Affen, transformiert durch ein virales SV40 Genom).		[Befort K et al. 2001]
Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich funktioneller Eigenschaften wie Bindungsaffinität, Wirkstärke, Agonisten induzierte Endozytose, Desensitisierung, Internalisierung und Resensitisierung. Rezeptorbindungsstudien an HEK293 Zellen (= Human-embryonic-kidney-Zellen).		[Beyer A et al. 2004]
Opioidpotenz		
Verminderte Pupillenkonstriktion bei A118G-Mutationsträgern nach M6G Infusion.		[Lotsch J et al. 2002]
Geringere Pupillenkonstriktion bei A118G-Mutationsträgern nach M6G- und Morphin-Infusion.		[Skarke C et al. 2004]

Träger der A118G-Mutation benötigen postoperativ höhere Dosierungen Alfentanil.	[Caraco Y et al. 2001]
Fallbericht: unterschiedliche Morphinsensitivität, Patient 1 (Wildtyp) sehr sensitiv, Patient 2 (heterozygot) wenig sensitiv.	[Hirota T et al. 2003]
Höherer Morphin- und M6G-Bedarf bei Tumorpatienten mit homozygoter A118G-Mutation.	[Klepstad P et al. 2004]
Endokrine Systeme	
Signifikant höherer Wachstumshormonspiegel durch Apomorphininjektion bei alkoholabhängigen Mutationsträgern sieben Tage nach Alkoholfenzug.	[Rommelspacher H et al. 2001]
Erhöhter Naloxon induzierter Cortisonanstieg bei A118G- Mutationsträgern.	[Wand GS et al. 2002, Hernandez-Avila CA et al. 2003]
Nebenwirkungen	
Geringere Übelkeit und weniger häufiges Erbrechen bei A118G-Mutationsträgern nach M6G- und Morphin-Infusion.	[Starke C et al. 2004]
Alkoholabhängigkeit	
Signifikante Assoziation zwischen A118G-Mutationsträgern und Alkoholabhängigkeit (105 amerikanische Probanden).	[Town T et al. 1999]
Keine signifikante Assoziation zwischen A118G-Mutationsträgern und Alkoholabhängigkeit (327 deutsche Probanden).	[Rommelspacher H et al. 2001]
Erhöhtes Risiko für allgemeinen Substanzmissbrauch (Alkohol, Zigaretten) bei Trägern der Mutation A118G (476 amerikanische Probanden).	[Schinka JA et al. 2002]

Signifikante Assoziation zwischen der Mutation A118G und der Wirkung von Naltrexon zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit.	[Oslin DW et al. 2003]
Keine signifikante Assoziation zwischen Mutationsträgern und Alkoholabhängigkeit (112 koreanische Probanden).	[Kim SG et al. 2004]
Heroinabhängigkeit	
Signifikante Assoziation zwischen Mutationsträgern und Heroinabhängigkeit (200 chinesische Probanden).	[Szeto CY et al. 2001]
Keine signifikante Assoziation zwischen Mutationsträgern und Heroinabhängigkeit (145 chinesischen Probanden).	[Shi J et al. 2002]
Keine signifikante Assoziation zwischen Genotyp und Phänotyp bezüglich Heroinabhängigkeit und Alkoholabhängigkeit.	[Franke P et al. 2001, Compton P et al. 2003, Crowley JJ et al. 2003]
Neurologische Erkrankungen	
Geringere Allelfrequenz der Mutation A118G bei japanischen Probanden mit Dyskinesia tarda.	[Ohmori O et al. 2001]
Assoziation zwischen der Mutation A118G und Absence-Epilepsie.	[Wilkie H et al. 2002]
Keine signifikanten Allelfrequenzunterschiede bei chinesischen Patienten mit Dyskinesia tarda.	[Tan EC et al. 2003]